



Обзор

Методы когнитивной реабилитации у пациентов с рассеянным склерозом

Москвина Е.Ю.¹ • Волкова Л.И.¹ • Корякина О.В.¹

Москвина Екатерина Юрьевна – ассистент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7042-1391>

✉ 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185, Российская Федерация. Тел.: +7 (343) 351 76 05. E-mail: moskwina.cat@yandex.ru

Волкова Лариса Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Корякина Оксана Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>. E-mail: koryakina09@mail.ru

Частота встречаемости когнитивных нарушений у пациентов с рассеянным склерозом составляет от 40 до 65%. Усовершенствование и поиск новых способов когнитивно-ориентированной терапии считается перспективным направлением в отношении замедления прогрессирования или восстановления когнитивных функций. Это обусловлено низкой эффективностью медикаментозной терапии, сохранением нейропластичности у большинства больных рассеянным склерозом, положительными результатами исследований отдельных методик когнитивной реабилитации при других заболеваниях нервной системы. Спектр методик для проведения когнитивного тренинга варьирует от технически простых с использованием листа бумаги и ручки до наиболее передовых, таких как применение иммерсивной виртуальной реальности. При этом

эффективность когнитивной реабилитации при рассеянном склерозе с помощью технологий виртуальной реальности не изучалась в рамках крупномасштабных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивная реабилитация, иммерсивная виртуальная реальность, когнитивные нарушения

Для цитирования: Москвина ЕЮ, Волкова ЛИ, Корякина ОВ. Методы когнитивной реабилитации у пациентов с рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины. 2022;50(5):321–328. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-043.

Поступила 07.09.2022; доработана 20.10.2022; принята к публикации 11.11.2022; опубликована онлайн 21.11.2022

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Российская Федерация

Рассеянный склероз (РС) – хроническое демиелинизирующее заболевание, в основе которого лежит комплекс аутоиммунных, воспалительных и нейродегенеративных процессов, приводящих к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы и как следствие – к инвалидизации пациентов со значительным снижением качества жизни [1]. В последнее время особое внимание уделяется изучению когнитивных нарушений при РС и сопутствующих им психоэмоциональных расстройств (особенно депрессии и тревоги) [2–4], а также поиску путей их коррекции и профилактики. Учитывая низкую эффективность медикаментозной терапии, одним из наиболее перспективных направлений остается когнитивная реабилитация, показывающая в ряде исследований положительные результаты.

Цель обзора – оценить изученность проблемы когнитивных нарушений у больных РС и современный арсенал методов когнитивной реабилитации. Нами проведен поиск литературы по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, Cochrane,

OTseeker, PsycINFO, CyberLeninka, РИНЦ по следующему основным ключевым словам: «рассеянный склероз»/“multiple sclerosis”, «иммерсивная виртуальная реальность»/“immersive virtual reality”, «когнитивная реабилитация»/“cognitive rehabilitation”, «нейropsихологическая реабилитация»/“neuropsychological rehabilitation”, «когнитивные нарушения»/“cognitive impairment”. Проанализировано 74 источника литературы за период 2004–2022 гг.

Когнитивные нарушения у пациентов с рассеянным склерозом

У больных РС снижение показателей когнитивных функций наблюдается в 40–65% случаев [5–7]. Когнитивные нарушения могут выявляться даже в отсутствие какой-либо объективной неврологической симптоматики [8, 9]. Так, на стадии клинически изолированного синдрома когнитивные нарушения имеют около 34% пациентов [6]. При РС число пациентов с когнитивным дефицитом увеличивается до 50% среди больных с ремиттирующим типом течения и до 80–90% при



прогрессирующих формах. Возраст также влияет на развитие и прогрессирование когнитивных расстройств: когнитивные нарушения выявляются у 90% пациентов с РС старше 65 лет [10].

По нейропсихологическому профилю когнитивные нарушения при РС преимущественно имеют подкорковый (подкорково-лобный) паттерн [3] и характеризуются расстройством внимания (устойчивость, переключение, избирательность), снижением скорости обработки информации [11–13] при сохранности корковых когнитивных функций (речь, праксис, гнозис) [14, 15], памяти (рабочей, эпизодической) [16], исполнительных (регуляторных) функций [17, 18]. При прогрессировании заболевания и нейродегенеративном процессе могут изменяться способность к обработке зрительно-пространственной информации, социальный и эмоциональный интеллект [19, 20]. В большинстве случаев первично вовлекаются скорость обработки информации и исполнительные функции, позже присоединяются дисфункции оперативной, эпизодической памяти [5] и внимания [21, 22]. Последствия когнитивных нарушений у пациентов с РС разнообразны и включают проблемы с выполнением профессиональных обязанностей, потерю работы, затруднения в бытовой и социальной сферах, лишение водительских прав, неэффективное управление финансами – все это сопряжено со значительным снижением качества жизни [23–28].

Исследования, посвященные изучению аффективных состояний у пациентов с РС, показывают высокую частоту встречаемости тревожных и депрессивных расстройств, которые могут вызывать или усугублять имеющийся когнитивный дефицит. Депрессия, регистрируемая в 30% случаев, в большей степени негативно влияет на скорость обработки информации, исполнительные функции и внимание [29, 30]. При тревоге, распространенность которой составляет 22% [29], снижаются показатели эпизодической памяти и исполнительных функций [31]. У больных РС часто наблюдается лабильность настроения, они бывают эйфоричными и предрасположены к переоценке своих когнитивных возможностей [32, 33]. Отмечено, что у 90% пациентов с РС развивается когнитивная (психическая) слабость, которая определяется уменьшением способности выполнять умственные задачи, направленные на поддержание активности когнитивных функций. В настоящее время когнитивная слабость рассматривается как наиболее чувствительный маркер дальнейшего прогрессирования когнитивного дефицита [34].

Нейропластичность у пациентов с рассеянным склерозом и когнитивная реабилитация

Несмотря на прогрессирование заболевания и нарастание инвалидизации, процессы нейропластичности у пациентов с РС не истощаются, поэтому, согласно данным недавних исследований [35–37], в отсутствие повреждения критично важного нейронального пути возможно функциональное восстановление. Следовательно, реабилитация имеет потенциал для восстановления функции центральной нервной системы дополнительно к спонтанно происходящим процессам: ремиелинизации, уменьшению воспаления, адаптивной функциональной реорганизации связей головного мозга [36, 37]. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии было показано, что у пациентов с РС когнитивная реабилитация запускает изменения в функциональных зонах головного мозга [35]. По данным исследования [36], во время проведения когнитивно-ориентированной терапии наблюдается активация тренируемых зон головного мозга и повышение функциональной связности в состоянии покоя, что может свидетельствовать о происходящих процессах нейропластичности. Так, при выполнении заданий когнитивной реабилитации выявлено повышение активации областей мозга, отвечающих за внимание и рабочую память [36, 37]. Более того, функциональная связность увеличивалась в сети пассивного режима работы мозга (англ. default-mode network), которая согласована с эпизодической памятью, моделью психического состояния человека (теория разума/теория намерений – англ. theory of mind) и самооценкой [37–39]. Однако к полученным данным необходимо относиться с осторожностью из-за таких методологических ограничений исследований, как малый размер выборки, отсутствие контрольной группы и субъективизм в интерпретации [35].

Когнитивная нейрореабилитация

В связи с тем что когнитивные нарушения у пациентов с РС существенно влияют на качество жизни, своевременное выявление, профилактика дальнейшего прогрессирования, а также коррекция когнитивного дефицита признаны важными задачами [40]. Убедительных доказательств эффективности фармакологической терапии когнитивных нарушений пока не получено [41–44]. При этом когнитивная реабилитация представляется перспективным методом, направленным на улучшение измененных функций [45–48]. Несмотря на методологические ограничения многих исследований



по эффективности когнитивной реабилитации, главными специалистами Национального общества рассеянного склероза (National Multiple Sclerosis Society) рекомендовано включать ее в план лечения пациентов с РС, имеющих когнитивные расстройства [49]. Когнитивно-ориентированная терапия представляет собой совокупность мероприятий, направленных на восстановление или компенсацию измененных когнитивных функций за счет активации процессов нейропластичности. Эффективность когнитивной реабилитации зависит от мотивации и вовлечения пациента в реабилитационный процесс, разнообразия комплекса тренировок, а также от количества выполненных тренировочных сессий. Возможно применение в когнитивной реабилитации двух стратегий, а именно восстановительной и компенсаторной (адаптивной).

Восстановительная когнитивная реабилитация заключается в многократном, систематическом повторении упражнений с использованием компьютерных технологий либо с помощью листа и ручки с целью максимального приближения когнитивных функций к предшествующему уровню. На российском рынке имеются следующие компьютеризированные программы для когнитивной реабилитации: «Нейроника» (Россия), Scientific Brain Training PRO (HAPPYneuron SAS, Франция), HASOMED RehaCom (Германия), CogniFit (США), Lumosity (США). Данные программы созданы для тренировки отдельных когнитивных функций и представляют собой набор структурированных заданий в игровом формате. Применение компьютерных технологий имеет преимущества, особенно в задачах, требующих быстрой реакции и повторения, например, для избирательной тренировки внимания [50, 51], а также для мгновенной обработки результатов с целью получения точной обратной связи.

В исследованиях для изучения эффективности когнитивной реабилитации у пациентов с РС наиболее часто используется программа RehaCom, которая имеет русскоязычную версию. Модуль для тренировки внимания показал свою эффективность по тесту Струпа в небольшом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [52].

Наряду с неоспоримыми преимуществами подобные компьютерные программы не лишены недостатков:

- невозможность проецирования достигнутых результатов на повседневную жизнь;
- однотипность тренировок, в результате чего с течением времени утрачивается интерес и мотивация пациента к реабилитации;

- отсутствие воздействия на эмоциональный фон, что имеет значение при коррекции когнитивных нарушений.

Компенсаторная когнитивная реабилитация помогает пациентам преодолевать когнитивный дефицит с использованием внешних «помощников памяти» (мобильные приложения, записные книжки и др.) либо внутренних мнемонических приемов (например, визуализация). Данный подход показал свою эффективность у пациентов с РС. Один из наиболее изученных протоколов Kessler Foundation Modified Story Memory Technique, состоящий из 10 сессий, обучает больных запоминать информацию с помощью ее интеграции в мыслительные представления человека. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании среди 86 пациентов с РС эта мнемоническая техника значительно улучшила показатели памяти и обучения по результатам Калифорнийского теста на вербальное обучение (California Verbal Learning Test II, CVLT-II) и Поведенческого теста памяти Ривермид (Rivermead Behavioral Memory Test, RBMT) [53]. Однако данный протокол не переведен на русский язык. Существуют другие мнемонические способы, например, прием создания и группировки зрительных образов, метод мест, кодирование информации.

Сложная обучающая среда, воспроизводимая в компьютерных играх с помощью системы виртуальной реальности, считается перспективным методом в когнитивно-ориентированной терапии [54, 55]. Получены данные об успешном ее применении у пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения [56], черепно-мозговой травмы [57], начаты исследования при РС [58].

Иммерсивная виртуальная реальность (англ. virtual reality, VR) – воспроизведенная компьютерными средствами трехмерная модель реальности, которая создает эффект присутствия человека в ней и позволяет взаимодействовать с представленными в ней объектами, включая новые способы взаимодействия: изменение формы объекта, свободное перемещение между микро- и макроуровнями пространства, перемещение самого пространства [59]. Таким образом, иммерсивная виртуальная реальность вызывает ощущение физического присутствия в искусственной среде, в отличие от виртуальной реальности без погружения, в которой пациент воспринимает мир через экран. Для создания трехмерного пространства необходима VR-гарнитура, контроллеры, совместимые с системой виртуальной реальности, компьютерные игры, которые

**Таблица 1.** Характеристика исследований применения иммерсивной виртуальной реальности в когнитивной реабилитации

Исследование	Количество участников, абс.	Заболевание	Используемые игры	Контрольная группа	Продолжительность реабилитации
Y.Y. Liao и соавт., 2019 [60]	34 (18 ЭГ, 16 КГ)	Легкие когнитивные нарушения	Тай-чи, приготовление еды, работа продавцом в магазине, футбол	Традиционный когнитивный тренинг	12 недель (3 раза в неделю по 60 минут, всего 36 сессий)
H. Huugelier и соавт., 2022 [61]	7 ЭГ	Инсульт	Свободная деятельность на природе: лес, озеро, сад	–	6 сессий (30–45 минут)
P.J. White и Z. Moussavi, 2016 [69]	1 ЭГ	Болезнь Альцгеймера	Задачи на нахождение объекта	–	7 недель
P. Gamito и соавт., 2011 [46]	1 ЭГ	Черепно-мозговая травма	ADL-тренинг	–	10 онлайн VR-сессий
M.N. Dahdah и соавт., 2017 [70]	15 ЭГ	Черепно-мозговая травма	VR-версия теста Струпа, проводимого в учебной комнате	–	8 сессий (30–60 минут)
S.J. Yun и соавт., 2020 [71]	11 ЭГ	Легкие когнитивные нарушения, легкая деменция	Виртуальный сбор урожая и приготовление еды	–	1 сессия (30 минут)
E. Park и соавт., 2019 [72]	21 (11 ЭГ, 10 КГ)	Легкие когнитивные нарушения	ADL-тренинг	Компьютерный когнитивный тренинг Comcog	18 сессий (3 раза в неделю по 30 минут)

ADL (англ. activities of daily living) – деятельность повседневной жизни, VR (англ. virtual reality) – виртуальная реальность, КГ – контрольная группа, ЭГ – экспериментальная группа

в реабилитации называют «серьезными играми», так как они объединяют терапевтический и игровой эффекты. В безопасной и контролируемой среде, наиболее приближенной к реальности и отвечающей запросу пациента, возможно выполнение необходимых заданий с частым повторением и доведением навыка до автоматизма без потери мотивации на протяжении реабилитационного курса. Применение виртуальной реальности упрощает задачу врача по регистрации показателей, на которые можно ориентироваться при подборе уровня сложности заданий.

В отличие от стандартных компьютерных технологий с двухмерной компьютерной графикой, виртуальная реальность с полным погружением характеризуется такими преимуществами, как возможность воспроизводить и адаптировать сценарии реальной жизни под потребности пациента (покупка продуктов в магазине, приготовление пищи, вождение, игра в баскетбол и др.), повышение мотивации к реабилитационному процессу, ускорение процессов нейропластичности за счет интенсивной стимуляции различных областей головного мозга [60–63], воздействие на эмоциональный фон [64]. Следует отметить финансовую доступность и автономность оборудования, для

которого не требуется специальное помещение. Удобство метода заключается в том, что тренировки могут проводиться без руководства со стороны обученного медицинского персонала, то есть реабилитация может проводиться не только в специализированных реабилитационных центрах, но и в медицинских учреждениях любого профиля и даже в домашних условиях.

Было показано различие во влиянии типа графики (двухмерная или трехмерная) на активацию лобно-теменной сети, модулируемой дорсолатеральной префронтальной корой головного мозга [65] и участвующей в процессах внимания, оперативной памяти, а также исполнительных функциях [66]. Для выполнения заданий в иммерсивной виртуальной реальности по сравнению с виртуальной реальностью без погружения требуется больше когнитивных и сенсорных ресурсов по данным электроэнцефалографии [67].

При этом надо помнить, что высокий уровень погружения в виртуальную реальность и дисбаланс между информацией, воспринимаемой зрительными и вестибулярными рецепторами, могут приводить к возникновению VR-болезни (киберболезнь, симуляторное расстройство, или векция), симптомами которой становятся



Таблица 2. Результаты исследований, перечисленных в таблице 1, в отношении влияния реабилитации с применением иммерсивной виртуальной реальности на когнитивные функции и психоэмоциональное состояние

Исследование	Внимание	Исполнительные функции	Память	Зрительно-пространственное ориентирование	Комментарий
Y.Y. Liao и соавт., 2019 [60]		+			В ЭГ и КГ наблюдались значительные улучшения исполнительных функций, двойных задач* (ходьба с одновременным выполнением моторных заданий). В ЭГ – ходьба с когнитивными задачами, лучше результаты при выполнении теста на прокладывание пути
H. Huygelier и соавт., 2022 [61]	+			+	Возможно использование при реабилитации синдрома одностороннего пространственного игнорирования (синдром неглекта, синдром игнорирования)
P.J. White и Z. Moussavi, 2016 [69]				+	Улучшение навыков ориентирования
P. Gamito и соавт., 2011 [46]	+		+		Улучшение результатов при тестировании рабочей памяти и внимания
M.N. Dahdah и соавт., 2017 [70]		+			Значительное уменьшение времени ответа при проведении теста Струпа, улучшение результатов при нейропсихологическом тестировании
S.J. Yun и соавт., 2020 [71]	+				Статистически незначимое уменьшение времени ответа при проведении теста на реакцию и скорость
E. Park и соавт., 2019 [72]			+		В ЭГ отмечено статистически значимое улучшение зрительно-пространственной памяти, однако различия между ЭГ и КГ по другим когнитивным доменам отсутствовали

ADL (англ. activities of daily living) – деятельность повседневной жизни, КГ – контрольная группа, ЭГ – экспериментальная группа

*Двойные задачи: 1) ходьба и удержание стакана воды на подносе (ходьба с одновременным выполнением моторных заданий); 2) ходьба и когнитивная задача (например, одновременный счет, а именно последовательное вычитание числа 3 из 100)

головокружение, тошнота, головная боль, астения, дезориентация, укачивание. В связи с этим для контроля побочных эффектов было предложено использовать специализированный Опросник симуляторных расстройств (Simulator sickness questionnaire, SSQ), разработанный Р. Кеннеди в 1993 г. [68].

Исследования применения иммерсивной виртуальной реальности в когнитивной реабилитации находятся на ранней стадии изучения, однако они уже показывают положительные результаты при инсультах, черепно-мозговых травмах, легких когнитивных нарушениях [46, 60, 61, 69–72]. В проанализированных нами исследованиях (табл. 1 и 2) когнитивные задания были представлены разными типами тренировок деятельности повседневной жизни (ADL-тренинг от англ. activities of daily living), например, приготовлением еды, совершением покупок в виртуальном магазине, выполнением утренних гигиенических процедур, а также поиском пути и навигацией, карточными играми, рыбной ловлей, тестом Струпа.

Заключение

Когнитивные нарушения у пациентов с РС значительно снижают качество жизни. Учитывая сохранение нейропластичности у больных РС и отсутствие эффекта от медикаментозной терапии, когнитивная реабилитация считается наиболее перспективным методом. В практике имеется достаточно методик для проведения когнитивного тренинга – от наиболее простых технически реализуемых способов с использованием листа бумаги и ручки до наиболее передовых, таких как применение иммерсивной виртуальной реальности. Однако к настоящему времени отсутствуют крупномасштабные рандомизированные плацебоконтролируемые исследования, доказывающие эффективность когнитивной реабилитации с помощью виртуальной реальности при РС. В этой связи представляется целесообразным создание исследовательских групп по разработке и внедрению современных и эффективных методов когнитивной реабилитации у этого контингента больных. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Е.Ю. Москвина – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; Л.И. Волкова – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; О.В. Корякина – написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы

внесли одинаковый вклад в написание статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Гусев ЕИ, Бойко АН, Столяров ИД. Рассеянный склероз. М.: Реал Тайм; 2009. 296 с. [Gusev EI, Boyko AN, Stolyarov ID. [Multiple Sclerosis]. Moscow: Real Time; 2009. 296 p.]
2. Bombardier CH, Ehde DM, Gibbons LE, Wadhvani R, Sullivan MD, Rosenberg DE, Kraft GH. Telephone-based physical activity counseling for major depression in people with multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol.* 2013;81(1):89–99. doi: 10.1037/a0031242.
3. Forman AC, Lincoln NB. Evaluation of an adjustment group for people with multiple sclerosis: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2010;24(3):211–221. doi: 10.1177/0269215509343492.
4. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005;11(3):328–337. doi: 10.1191/1352458505ms11620a.
5. Achiron A, Barak Y. Cognitive changes in early MS: a call for a common framework. *J Neurol Sci.* 2006;245(1–2):47–51. doi: 10.1016/j.jns.2005.05.019.
6. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Severo M, Patti F, Cilia S, Gallo P, Grossi P, Ghezzi A, Roscio M, Mattioli F, Stampatori C, Trojano M, Viterbo RG, Amato MP. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* 2017;23(9):1258–1267. doi: 10.1177/1352458516674367.
7. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 2004;68(2–3):283–297. doi: 10.1016/j.schres.2003.09.011.
8. Glanz BI, Holland CM, Gauthier SA, Amunwa EL, Liptak Z, Houtchens MK, Sperling RA, Khoury SJ, Guttmann CR, Weiner HL. Cognitive dysfunction in patients with clinically isolated syndromes or newly diagnosed multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(8):1004–1010. doi: 10.1177/1352458507077943.
9. Benedict RHB, DeLuca J, Enzinger C, Geurts JGG, Krupp LB, Rao SM. Neuropsychology of Multiple Sclerosis: Looking Back and Moving Forward. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(9–10):832–842. doi: 10.1017/S1355617717000959.
10. Branco M, Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Nicolai C, Patti F, Chisari C, Gallo P, Grossi P, Ghezzi A, Roscio M, Mattioli F, Bellomi F, Simone M, Viterbo RG, Amato MP. Aging with multiple sclerosis: prevalence and profile of cognitive impairment. *Neurol Sci.* 2019;40(8):1651–1657. doi: 10.1007/s10072-019-03875-7.
11. Trenova AG, Slavov GS, Manova MG, Aksenatieva JB, Miteva LD, Stanilova SA. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Folia Med (Plovdiv).* 2016;58(3):157–163. doi: 10.1515/folmed-2016-0029.
12. DeLuca J, Chelune GJ, Tulskey DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26(4):550–562. doi: 10.1080/13803390490496641.
13. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol.* 2007;57(4):193–202. doi: 10.1159/000099158.
14. Lovera J, Kovner B. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12(5):618–627. doi: 10.1007/s11910-012-0294-3.
15. Beatty WW, Wilbanks SL, Blanco CR, Hames KA, Tivis R, Paul RH. Memory disturbance in multiple sclerosis: reconsideration of patterns of performance on the selective reminding test. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1996;18(1):56–62. doi: 10.1080/01688639608408262.
16. Audoin B, Au Duong MV, Ranjeva JP, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, Soulier E, Viout P, Ali-Chérif A, Pelletier J, Cozzone PJ. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2005;24(3):216–228. doi: 10.1002/hbm.20083.
17. Lazeron RH, Rombouts SA, Scheltens P, Polman CH, Barkhof F. An fMRI study of planning-related brain activity in patients with moderately advanced multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004;10(5):549–555. doi: 10.1191/1352458504ms10720a.
18. Denney DR, Sworowski LA, Lynch SG. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005;20(8):967–981. doi: 10.1016/j.acn.2005.04.012.
19. Di Filippo M, Portaccio E, Mancini A, Calabresi P. Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(10):599–609. doi: 10.1038/s41583-018-0053-9.
20. Cotter J, Firth J, Enzinger C, Kontopantelis E, Yung AR, Elliott R, Drake RJ. Social cognition in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2016;87(16):1727–1736. doi: 10.1212/WNL.0000000000003236.
21. Migliore S, Ghazaryan A, Simonelli I, Pasqualetti P, Squitieri F, Curcio G, Landi D, Palmieri MG, Moffa F, Filippi MM, Vernieri F. Cognitive Impairment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Patients with Very Mild Clinical Disability. *Behav Neurol.* 2017;2017:7404289. doi: 10.1155/2017/7404289.
22. Schulz D, Kopp B, Kunkel A, Faiss JH. Cognition in the early stage of multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(8):1002–1010. doi: 10.1007/s00415-006-0145-8.
23. Goverover Y, DeLuca J. Money Management in Multiple Sclerosis: The Role Of Cognitive, Motor and Affective Factors. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100(12):e188. doi: 10.1016/j.apmr.2019.10.079.
24. Clemens L, Langdon D. How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;26:183–191. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.018.
25. Langdon DW. Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(3):244–249. doi: 10.1097/WCO.0b013e32832846a43b.
26. Goverover Y, Genova HM, Hillary FG, DeLuca J. The relationship between neuropsychological measures and the Timed Instrumental Activities of Daily Living task in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(5):636–644. doi: 10.1177/1352458506072984.
27. Strober LB, Christodoulou C, Benedict RH, Westervelt HJ, Melville P, Scherl WF, Weinstein-Guttman B, Rizvi S, Goodman AD, Krupp LB. Unemployment in multiple sclerosis: the contribution of personality and disease. *Mult Scler.* 2012;18(5):647–653. doi: 10.1177/1352458511426735.
28. Fredrikson S. Economic impact of cognitive impairment in multiple sclerosis. In: DeLuca J, Sandroff BM, eds. *Cognition and behavior in multiple sclerosis.* American Psychological Association; 2018. p. 207–222. doi: 10.1037/0000097-011.
29. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, Uitde-



- haag BMJ. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;372:331–341. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067.
30. Nunnari D, De Cola MC, D'Aleo G, Rifici C, Russo M, Sessa E, Bramanti P, Marino S. Impact of depression, fatigue, and global measure of cortical volume on cognitive impairment in multiple sclerosis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:519785. doi: 10.1155/2015/519785.
31. Morrow SA, Rosehart H, Pantazopoulos K. Anxiety and Depressive Symptoms Are Associated With Worse Performance on Objective Cognitive Tests in MS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2016;28(2):118–123. doi: 10.1176/appi.neuropsych.15070167.
32. Akbar N, Honarmand K, Feinstein A. Self-assessment of cognition in Multiple Sclerosis: the role of personality and anxiety. *Cogn Behav Neurol.* 2011;24(3):115–121. doi: 10.1097/WNN.0b013e31822a20ae.
33. Benedict RH, Munschauer F, Linn R, Miller C, Murphy E, Foley F, Jacobs L. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler.* 2003;9(1):95–101. doi: 10.1191/1352458503ms861oa.
34. Berard JA, Smith AM, Walker LAS. A Longitudinal Evaluation of Cognitive Fatigue on a Task of Sustained Attention in Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2018;20(2):55–61. doi: 10.7224/1537-2073.2016-106.
35. Dacosta-Aguayo R, Genova H, Chiaravalloti ND, DeLuca J. Chapter 6. Neuroimaging and Rehabilitation in Multiple Sclerosis. In: DeLuca J, Chiaravalloti ND, Weber E. *Cognitive Rehabilitation and Neuroimaging. Examining the Evidence from Brain to Behavior.* Cham, Switzerland: Springer Nature; 2020. p. 117–138. doi: 10.1007/978-3-030-48382-1_6.
36. Prosperini L, Piattella MC, Gianni C, Pantano P. Functional and Structural Brain Plasticity Enhanced by Motor and Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. *Neural Plast.* 2015;2015:481574. doi: 10.1155/2015/481574.
37. Leavitt VM, Wylie GR, Girgis PA, DeLuca J, Chiaravalloti ND. Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav.* 2014;8(3):394–402. doi: 10.1007/s11682-012-9183-2.
38. Bonavita S, Gallo A, Sacco R, Corte MD, Biseco A, Docimo R, Lavorgna L, Corbo D, Costanzo AD, Tortora F, Cirillo M, Esposito F, Tedeschi G. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(4):411–422. doi: 10.1177/1352458510394609.
39. Parisi L, Rocca MA, Mattioli F, Copetti M, Capra R, Valsasina P, Stampatori C, Filippi M. Changes of brain resting state functional connectivity predict the persistence of cognitive rehabilitation effects in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(6):686–694. doi: 10.1177/1352458513505692.
40. Hancock LM, Hermann B, Schoonheim MM, Hetzel SJ, Brochet B, DeLuca J. Comparing diagnostic criteria for the diagnosis of neurocognitive disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;58:103479. doi: 10.1016/j.msard.2021.103479.
41. Fischer M, Kunkel A, Bublak P, Faiss JH, Hoffmann F, Sailer M, Schwab M, Zettl UK, Köhler W. How reliable is the classification of cognitive impairment across different criteria in early and late stages of multiple sclerosis? *J Neurol Sci.* 2014;343(1–2):91–99. doi: 10.1016/j.jns.2014.05.042.
42. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545–558. doi: 10.1038/nri3871.
43. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):183–193. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70256-X.
44. Mentis AA, Dardiotis E, Grigoriadis N, Petinaki E, Hadjigeorgiou GM. Viruses and Multiple Sclerosis: From Mechanisms and Pathways to Translational Research Opportunities. *Mol Neurobiol.* 2017;54(5):3911–3923. doi: 10.1007/s12035-017-0530-6.
45. Amato MP, Morra VB, Falautano M, Ghezzi A, Goretti B, Patti F, Riccardi A, Mattioli F. Cognitive assessment in multiple sclerosis – an Italian consensus. *Neurol Sci.* 2018;39(8):1317–1324. doi: 10.1007/s10072-018-3427-x.
46. Gamito P, Oliveira J, Pacheco J, Morais D, Saraiva T, Lacerda R, Baptista A, Santos N, Soares F, Gamito L, Rosa P. Traumatic brain injury memory training: a virtual reality online solution. *Int J Dis Hum Dev.* 2011;10(4):309–312. doi: 10.1515/IJDHD.2011.049.
47. Sandroff BM, Baird JF, Silveira SL, Motl RW. Response heterogeneity in fitness, mobility and cognition with exercise-training in MS. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(2):183–191. doi: 10.1111/ane.13041.
48. Nelson F, Datta S, Garcia N, Rozario NL, Perez F, Cutter G, Narayana PA, Wolinsky JS. Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17(9):1122–1129. doi: 10.1177/1352458511405561.
49. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, Gingold J, Goverover Y, Halper J, Harris C, Kostich L, Krupp L, Lathi E, LaRocca N, Thrower B, DeLuca J. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2018;24(13):1665–1680. doi: 10.1177/1352458518803785.
50. Charvet LE, Yang J, Shaw MT, Sherman K, Haidler L, Xu J, Krupp LB. Cognitive function in multiple sclerosis improves with telerehabilitation: Results from a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177177. doi: 10.1371/journal.pone.0177177.
51. Chiaravalloti ND, Goverover Y, Costa SL, DeLuca J. A Pilot Study Examining Speed of Processing Training (SPT) to Improve Processing Speed in Persons With Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2018;9:685. doi: 10.3389/fneur.2018.00685.
52. Cerasa A, Gioia MC, Valentino P, Nisticò R, Chiriacco C, Pirritano D, Tomaiuolo F, Mangone G, Trotta M, Talarico T, Bilotti G, Quattrone A. Computer-assisted cognitive rehabilitation of attention deficits for multiple sclerosis: a randomized trial with fMRI correlates. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(4):284–295. doi: 10.1177/1545968312465194.
53. Chiaravalloti ND, Moore NB, Nickelshpur OM, DeLuca J. An RCT to treat learning impairment in multiple sclerosis: The MEMREHAB trial. *Neurology.* 2013;81(24):2066–2072. doi: 10.1212/01.wnl.0000437295.97946.a8.
54. Russo M, Dattola V, De Cola MC, Logiudice AL, Porcari B, Cannavò A, Sciarrone F, De Luca R, Molonia F, Sessa E, Bramanti P, Calabrò RS. The role of robotic gait training coupled with virtual reality in boosting the rehabilitative outcomes in patients with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res.* 2018;41(2):166–172. doi: 10.1097/MRR.0000000000000270.
55. Thomas S, Fazakarley L, Thomas PW, Brenton S, Collyer S, Perring S, Scott R, Galvin K, Hillier C. Testing the feasibility and acceptability of using the Nintendo Wii in the home to increase activity levels, vitality and well-being in people with multiple sclerosis (Mii-vitaliSe): protocol for a pilot randomised controlled study. *BMJ Open.* 2014;4(5):e005172. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005172.
56. Maggio MG, Latella D, Maresca G, Sciarrone F, Manuli A, Naro A, De Luca R, Calabrò RS. Virtual Reality and Cognitive Rehabilitation in People With Stroke: An Overview. *J Neurosci Nurs.* 2019;51(2):101–105. doi: 10.1097/JNN.0000000000000423.
57. Maggio MG, De Luca R, Molonia F, Porcari B, Destro M, Casella C, Salvati R, Bramanti P, Calabrò RS. Cognitive rehabilitation in patients with traumatic brain injury: A narrative review on the emerging use of virtual reality. *J Clin Neurosci.* 2019;61:1–4. doi: 10.1016/j.jocn.2018.12.020.
58. Maggio MG, Russo M, Cuzzola MF, Destro M, La Rosa G, Molonia F, Bramanti P, Lombardo G, De Luca R, Calabrò RS. Virtual reality in multiple sclerosis rehabilitation: A review on cognitive and motor outcomes. *J Clin Neurosci.* 2019;65:106–111. doi: 10.1016/j.jocn.2019.03.017.
59. Гермашова ВА. Понятие «виртуальная реальность» в философском знании. *Вестник Ставропольского государственного университета.* 2009;(5):215–221. [Germashova VA. The virtual reality construct in philosophic knowledge]. *Vestnik Stavropol'skogo gosudarstven-*



- nogo universiteta [Bulletin of Stavropol State University]. 2009;(5):215–221. Russian.]
60. Liao YY, Chen IH, Lin YJ, Chen Y, Hsu WC. Effects of Virtual Reality-Based Physical and Cognitive Training on Executive Function and Dual-Task Gait Performance in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Control Trial. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:162. doi: 10.3389/fnagi.2019.00162.
61. Huygelier H, Schraepen B, Lafosse C, Vaes N, Schillebeeckx F, Michiels K, Note E, Vanden Abeele V, van Ee R, Gillebert CR. An immersive virtual reality game to train spatial attention orientation after stroke: A feasibility study. *Appl Neuropsychol Adult.* 2022;29(5):915–935. doi: 10.1080/23279095.2020.1821030.
62. Valladares-Rodriguez S, Perez-Rodriguez R, Facal D, Fernandez-Iglesias MJ, Anido-Rifon L, Mouriño-Garcia M. Design process and preliminary psychometric study of a video game to detect cognitive impairment in senior adults. *PeerJ.* 2017;5:e3508. doi: 10.7717/peerj.3508.
63. Buss B. Virtual Reality Training System For Patients With Dementia. Zurich, Switzerland: ETH, Swiss Federal Institute of Technology, Institute of Neuroinformatics; 2009.
64. Geraets CNW, van der Stouwe ECD, Pot-Kolder R, Veling W. Advances in immersive virtual reality interventions for mental disorders: A new reality? *Curr Opin Psychol.* 2021;41:40–45. doi: 10.1016/j.copsyc.2021.02.004.
65. Kober SE, Kurzmann J, Neuper C. Cortical correlate of spatial presence in 2D and 3D interactive virtual reality: an EEG study. *Int J Psychophysiol.* 2012;83(3):365–374. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.12.003.
66. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(10):483–506. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
67. Slobounov SM, Ray W, Johnson B, Slobounov E, Newell KM. Modulation of cortical activity in 2D versus 3D virtual reality environments: an EEG study. *Int J Psychophysiol.* 2015;95(3):254–260. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2014.11.003.
68. Bouchard S, Robillard G, Renaud P, Bernier F. Exploring new dimensions in the assessment of virtual reality induced side effects. *J Comp Inform Technol.* 2011;1(3):20–32.
69. White PJ, Moussavi Z. Neurocognitive Treatment for a Patient with Alzheimer's Disease Using a Virtual Reality Navigational Environment. *J Exp Neurosci.* 2016;10:129–135. doi: 10.4137/JEN.S40827.
70. Dahdah MN, Bennett M, Prajapati P, Parsons TD, Sullivan E, Driver S. Application of virtual environments in a multi-disciplinary day neurorehabilitation program to improve executive functioning using the Stroop task. *NeuroRehabilitation.* 2017;41(4):721–734. doi: 10.3233/NRE-172183.
71. Yun SJ, Kang MG, Yang D, Choi Y, Kim H, Oh BM, Seo HG. Cognitive Training Using Fully Immersive, Enriched Environment Virtual Reality for Patients With Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: Feasibility and Usability Study. *JMIR Serious Games.* 2020;8(4):e18127. doi: 10.2196/18127.
72. Park E, Yun BJ, Min YS, Lee YS, Moon SJ, Huh JW, Cha H, Chang Y, Jung TD. Effects of a Mixed Reality-based Cognitive Training System Compared to a Conventional Computer-assisted Cognitive Training System on Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Cogn Behav Neurol.* 2019;32(3):172–178. doi: 10.1097/WNN.000000000000197.

Cognitive rehabilitation methods in multiple sclerosis patients

E.Yu. Moskvina¹ • L.I. Volkova¹ • O.V. Koryakina¹

The prevalence of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis is 40 to 65%. Improvement of cognitive-oriented therapy and search for its new techniques is considered to be promising for slowing the progression or for recovery of cognitive functions. It is related to low efficacy of medical treatment, preserved neuroplasticity in most patients with multiple sclerosis, positive results of studies on selected cognitive rehabilitation techniques in other nervous system disorders. The spectrum of techniques for cognitive training varies from technically feasible methods using a sheet of paper and a pen to the most advanced ones, such as the use of immersive virtual reality. The effectiveness of cognitive rehabilitation in

patients with multiple sclerosis with virtual reality technologies has not been studied in large-scale randomized placebo-controlled studies.

Key words: multiple sclerosis, cognitive rehabilitation, immersive virtual reality, cognitive impairment

For citation: Moskvina EYu, Volkova LI, Koryakina OV. Cognitive rehabilitation methods in multiple sclerosis patients. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(5):321–328. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-043.

Received 7 September 2022; revised 20 October 2022; accepted 11 November 2022; published online 21 November 2022

Ekaterina Yu. Moskvina – Assistant Professor, Chair of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7042-1391>

✉ Ul. Volgogradskaya 185, Yekaterinburg, 620102, Russian Federation. Tel.: +7 (343) 351 76 05. E-mail: moskvina.cat@yandex.ru

Larisa I. Volkova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2478-727X>

Oksana V. Koryakina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>. E-mail: koryakina09@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests as per this article.

Authors' contributions

E.Yu. Moskvina, literature search and analysis, data management, text writing; L.I. Volkova, text editing, approval of the final version of the manuscript; O.V. Koryakina, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Ural State Medical University; ul. Repina 3, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation